

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

(Field of the Invention)

This invention relates to the blood sugar fall agent which contains this compound as an active principle in a new oxaluric-acid derivative and its salt which can be permitted pharmacologically, and a list.

(Prior art)

Generally as current and an oral blood sugar fall agent, the drugs of a sulfonyl urea system and a BIGUANAIDO system are used. However, these drugs often cause symptoms, such as too much hypoglycemia and lactic acidosis, at the time of administration, and the side effect poses a problem.

On the other hand, since insulin pharmaceutical preparation prominent as diabetic medicine is now usable only as injections for veins, the complicatedness at the time of the application and inconvenient serve as a big burden for a patient.

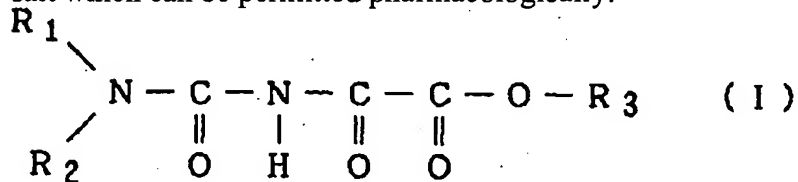
(Trouble which invention tends to solve)

Let it be a technical problem for this invention to provide the therapy or prevention of a disease which takes place in connection with diabetes mellitus and it with the useful compound which has the blood sugar fall operation in which little taking orally with high safety of a side effect is possible.

(Means for solving a trouble)

The time of investigating the compound which has the effective and safer blood sugar fall operation which can be administered orally this invention persons solving the aforementioned trouble, Too much blood sugar fall is not caused at the time of the blood sugar fall operation excellent in this invention oxaluric-acid derivative and its salt which can be permitted pharmacologically, i.e., administration, but it has the operation which returns the blood sugar level which rose unusually to a normal region, and header this invention was completed for safety being high.

this invention compounds are the new oxaluric-acid derivative expressed with the following general formula (I), and its salt which can be permitted pharmacologically.



(Forming heterocycle among a formula with that R1 and R2 are the same or the nitrogen atom with which it differs, and hydrogen, an alkyl group, and a cycloalkyl radical are expressed, or R1 and R2 combine these, R3 expresses hydrogen or an alkyl group.) However, when R1 has radicals other than methyl when R2 and R3 express hydrogen, and R1 and R2 express hydrogen, R3 expresses radicals other than butyl.

in the above-mentioned general formula (I), R1 and R2 are the same respectively -- or -- differing -- hydrogen and an alkyl group -- preferably Methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, neo-pentyl, t-pentyl, hexyl, dimethyl butyl, heptyl, octyl, nonyl, The carbon number 1 of the shape of straight chains, such as DESHIRU and stearyl, or branching thru/or 20 alkyl groups, or a cycloalkyl radical -- desirable -- cyclo propyl and cyclo butyl -- With the nitrogen atom with which the carbon numbers 3, such as PUCHIRU and cyclo octyl, thru/or the cycloalkyl radical of 8 are expressed to cyclopentyl, cyclohexyl, and cyclo, or R1 and R2 combine these, heterocycle, Horse mackerel RIJNO, pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, etc. are formed preferably.

R3 -- hydrogen and an alkyl group -- the carbon number 1 of the shape of straight chains, such as methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, neo-pentyl, t-pentyl, hexyl, dimethyl butyl,

heptyl, octyl, nonyl, DESHIRU, and stearyl, or branching thru/or the alkyl group of 20 are expressed preferably. Especially the desirable compound is as follows among this invention compound.

5-methyl oxaluric-acid ammonium salt 5-ethyl oxaluric-acid ammonium salt 5-n-butyl oxaluric-acid 5-i-butyl oxaluric-acid 5-t-butyl oxaluric-acid 5-n-hexyl oxaluric-acid 5- (1 --) 3-dimethyl butyl oxaluric-acid 5-n-DESHIRU oxaluric-acid 5-cyclopentyl oxaluric-acid 5-cyclohexyl oxaluric-acid 5-methyl oxaluric-acid methyl ester 5-methyl oxaluric-acid ethyl ester 5-n-butyl oxaluric-acid methyl ester 5-i-BUCHIRUOKI SARURU acid ethyl ester 5, 5-dimethyl oxaluric-acid methyl ester 5, 5-dimethyl oxaluric-acid ethyl ester 5-cyclohexyl oxaluric-acid ethyl ester 5-cycloheptyl oxaluric-acid ethyl ester N-(1-piperidyl carbonyl) OKISAMU acid methyl ester N- OKISAMU acid ethyl ester 5-methyl oxaluric-acid n-butyl ester 5-methyl oxaluric-acid i-butyl ester 5-methyl oxaluric-acid n-octyl ester 5-n-butyl oxaluric-acid n-butyl ester 5-cyclohexyl oxaluric-acid i (1-piperidyl carbonyl) - A propyl ester 5-cyclohexyl oxaluric-acid n-butyl ester this invention oxaluric-acid derivative The salt which can be permitted pharmacologically [the compound expressed with said general formula (I)] is included, for example, a salt with metals, such as alkaline earth metal, such as alkali metal, such as sodium and a potassium, calcium, and barium, and other aluminum, and ammonium is mentioned as mineral salt. Moreover, you may be a salt with an organic amine.

Furthermore, this invention oxaluric-acid derivative may be the form of the metal complex compound, for example, a complex compound with zinc, iron, etc. is mentioned.

These salts can be manufactured from this invention oxaluric-acid derivative of isolation by the well-known approach, or can be changed mutually.

Moreover, when an optical isomer exists in this invention compound, this invention includes both the dl-object d-object and l-object.

Next, an example of the manufacture approach of this invention compound is described.

(1) the inside of the suitable solvent which stirs oxalyl chloride and an N-monoalkyl urea at the bottom of ice-cooling thru/or a room temperature, or does not check a reaction among the suitable solvent, for example, a tetrahydrofuran, which does not check a reaction, for example, the bottom of existence of organic bases, such as an amine and an alkali-metal alkoxide, oxalic acid diethyl, and an N-monoalkyl urea -- a room temperature -- or obtain N-alkyl imidazolidine trione by stirring, heating suitably. Obtained N-alkyl imidazolidine trione is suspended in a suitable basic solvent, for example, aqueous ammonia etc., it is a room temperature or the target this invention oxaluric-acid derivative can be obtained by stirring heating suitably. In addition, the above-mentioned N-alkyl imidazolidine trione is compoundable with the usual N-alkylation reaction which used the methyl iodide etc. for unsubstituted imidazolidine trione.

(2) The target this invention oxaluric-acid derivative can be obtained among the suitable solvent, for example, a tetrahydrofuran, which does not check a reaction by stirring N-monoalkyl urea, N-monocycloalkyl urea or N, and N-dialkylurea (two alkyl groups forming heterocycle with the nitrogen atom which combines these), and alkyl oxalyl chloride at ice-cooling-izing thru/or a room temperature.

(3) Water or alcohol, and oxalyl chloride can be stirred at ice-cooling-izing thru/or a room temperature among the suitable solvent, for example, a tetrahydrofuran, which does not check a reaction, N-monoalkyl urea, N-monocycloalkyl urea or N, and N-dialkylurea (two alkyl groups may form heterocycle with the nitrogen atom which combines these) can be added to this, and the target this invention oxaluric-acid derivative can be obtained by stirring further at ice-cooling-izing thru/or a room temperature.

The usual means, such as distillation, a chromatography, and recrystallization, refined the obtained this invention compound, and it identified with elemental analysis, the melting point, IR, NMR and UV, the mass spectrum (MS), etc.

(Example)

Below, an example shows the example of manufacture of this invention compound.

Example 1

The 200ml anhydrous tetrahydrofuran was added to 6.6g methylurea, and it stirred under ice-cooling. 12.5g oxalyl chloride was dropped at this suspension, and, in addition, stirring was continued for bottom 30 minutes of ice-cooling. 200ml of ethyl acetate and 70ml of water were added to the reaction solution, it extracted, and 130 moreml ethyl acetate extracted the obtained water layer. After drying these organic layers with anhydrous sodium sulfate, concentration hardening by drying was carried out, this rough crystal was recrystallized by the ethyl-acetate-hexane, and 1-methylimidazo lysine trione 10.0g of a colorless needle shape crystal was obtained. Obtained 1-methylimidazo lysine trione was stirred at the room temperature in 1-N ammonia for 1 hour. Concentration hardening by drying of this was carried out, residue was recrystallized in water-ethanol, and 7.7g of colorless prism ** of 5-methyl oxaluric-acid ammonium salt (compound 1) was obtained.

The melting point : 197-201 degree-CIR(KBr):3240, 1698, 1626 and 1428, 785cm-1NMR(DMSO-d6):delta=2.70 (d, 3H, J= 5.4Hz), -- the following compounds were obtained like 7.23 (brs, 4H), 8.04 (brs, 1H), and 9.50(brs, 1H) MS (m/z) (SIMS):147 (M++1) (free form).

5-ethyl oxaluric-acid ammonium salt (compound 2)

The melting point : 158-160 degree-CIR(KBr):3320, 3230, 1700, 1680, 1635, 788 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=1.05 (t, 3H, J= 7.3Hz), 3.16 (dq, 2H, J= 7.3Hz) 7.26 (brs, 4H), 8.13 (brt, 1H, J= 7.3Hz), 9.43(brs, 1H) MS(m/z):160 (M+), 145, 115, 90, 72 44 30 (free form) Example 2

The 100ml anhydrous tetrahydrofuran was added to 3.6g n-butyl urea, and it stirred under ice-cooling. 4.3g oxalyl chloride was dropped at this suspension, and, in addition, stirring was continued for bottom 30 minutes of ice-cooling. 100ml of ethyl acetate and 30ml of water were added to the reaction solution, it extracted, and 60 moreml ethyl acetate extracted the obtained water layer. After drying these organic layers with anhydrous sodium sulfate, concentration hardening by drying was carried out, this rough crystal was recrystallized by the ethyl-acetate-hexane, and 1-n-butyl imidazolidine trione 5.1g of a colorless needle shape crystal was obtained. The obtained 1-n-butyl imidazolidine trione was suspended in 400ml of 0.1-N aqueous ammonia, and it stirred at the room temperature for 8 hours, and ammonium water was added 28 5 moreml%, and it stirred for 14 hours. It distilled off under reduced pressure of aqueous ammonia, residue was melted with the methanol, 3ml of concentrated hydrochloric acid was added to this, the solid which condenses and deposits under reduced pressure was separated, and it fully rinsed, recrystallized with methanol-water, and 1.8g of colorless needle shape crystals of the 5-n-butyl oxaluric acid (compound 3) was obtained.

Melting point: 166 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3340, 3220, 2950 and 2850, 2800- 2100, 1710, 1650, 1540 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=0.87 (t, 3H, J= 7.2Hz), 1.27 (tq, 2H, J1=7.2Hz, J2=7.2Hz) 1.42 (tt, 2H, J1=7.2Hz, J2=7.2Hz), 3.12 (it dt(s)) 2H, J= 7.2Hz, 7.83 (brs, 1H), 10.36(s, 1H) MS(m/z):188 (M+), 159, 145, 90, 72 The following compounds were obtained like 57, 44, and 30.

5-i-butyl oxaluric acid (compound 4)

Melting point: 171.5 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3360, 3280, 2950 and 2860, 2800- 2200, 1760, 1680, 1555 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=0.84 (d, 6H, J= 6.8Hz), 1.72 (m, 1H), 2.97 (dd, 2H, J= 6.8Hz), 7.89 (brs, 1H), 10.38(s, 1H) MS(m/z):188 (M+), 145, 133, 90, 72 57, 44,305-t-butyl oxaluric acid (compound 5)

melting point: 159-162 degree-CIR(KBr):3200, and 2950, 1702, 1660 and 1545 1175 cm-1NMR(DMSO-d6):delta= -- 1.28 (s, 9H), 7.80 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H) MS:M+:188m / z:173, 130 and 90, and 84,585-n-hexyl oxaluric acid (compound 6)

Melting point: 167 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3360, 3280, 2950, 2920, 2850, 2800-2300, 1760, 1670, 1545 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=0.85 (t, 3H, J= 6.8Hz), 1.24 (s, 6H), 1.43 (m, 2H), 3.12 (dt, 2H), 7.86 (brs, 1H), 10.36(s, 1H) MS(m/z):216 (M+), 170, 145, 133 100, 90, 44,305-(1, 3-dimethyl butyl) oxaluric acid (compound 7)

Melting point: 156 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3360, 3300 and 2950, 2800-2200, 1770, 1690, 1550 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=0.84 (d, 3H, J= 6.8Hz), 0.85 (d, 3H, J= 6.8Hz) 1.07 () [d, 3H] [J=6.4] Hz), and 1.21 (m, 1H), 1.37 (m, 1H) and 1.57 (m --) 3.77 (brs, 1H) 1H, 7.64 (brs, 1H) 10.33(s, 1H) MS(m/z):216 (M+), 201, 159, 116 and 90, 70,445-n-DESHIRU oxaluric acid (compound 8)

The melting point : 160-161 degree-CIR(KBr):3375, 3280, 2910 and 2850, 2800- 2200, 1760, 1675, and 1540 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=0.84 (t, 3H, J= 6.8Hz) -- 1.23 1.42 (m, 2H) (s, 14H), 3.11 (dt, 2H), 7.86 (brs, 1H), 10.35(s, 1H) MS(m/z):272 (M+), 171, 156, 145, 133, 113, 99, 90, 84, 56 44,305-cyclopentyl oxaluric acid (compound 9)

Melting point: 172.5 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3375, 3280, 2950 and 2860, 2800- 2300, 1765, 1680, 1545 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=1.40 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.78 (brs, 1H), 10.31(s, 1H) MS(m/z):200 (M+), 171, 154, 133 128, 90, 84, 69, 59, 44,415-cyclohexyl oxaluric acid (compound 10)

Melting point: 173 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3355, 3290, 2920 and 2850, 2800- 2300, 1765, 1675, and 1540 cm-1NMR(DMSO-d6):delta=1.13-1.34 (m, 5H) -- 1.51 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.51 (brs, 1H), 7.77 (brs, 1H), 10.36(s, 1H) MS(m/z):214 (M+), 171, 133, 128, 98 90, 82, 67, 56, 44, 41 examples 3

11ml methyl oxalyl chloride was dropped in 30 minutes, having made the 200ml tetrahydrofuran suspend 7.4g methylurea, and stirring in an ice bath. It stirred at the room temperature in the ice bath after dropping termination for 7 hours for 30 minutes. The sludge was separated, and it dried after washing with water, subsequently it recrystallized

with ethyl acetate, and 5-methyl oxaluric-acid methyl ester (compound 11) 10.2g was obtained.

Melting point: 146.5 degrees C (decomposition)

IR(KBr): 3360, 3300, 2950, 1710, 1695, 1520 cm-1 NMR(DMSO-d6): δ =2.67 (d, 3H, J= 4.4Hz) -- 3.77 (s, 3H), 7.78 (brs, 1H), 10.62(s, 1H) MS(m/z):160 (M+), 101, 89, 70, 58 The following compounds were obtained like 44, 30, and 15.

5-methyl oxaluric-acid ethyl ester (compound 12)

The melting point : 149-150 degree-CIR(KBr):3335, 3210, 3150, 2980, 2940, 1747, 1700, 1680, 1482, 680 cm-1 NMR (DMSO-d6): δ =1.25 (t, 3H, J= 7.2Hz), 2.68 (d, 3H, J= 3.5Hz) 4.22 () [q, 2H] [J=7.2] Hz, 7.8 (brs, 1H), 10.6(brs, 1H) MS(m/z):174 (M+), 145, 128, 101, 58 44,295-n-butyl oxaluric-acid methyl ester (compound 13)

The melting point : 83-85 degree-CIR(KBr):3350, 3220, 3150, 2950, 2860, 1765, 1720, 1680, 1540 cm-1 NMR (DMSO-d6): δ =0.86 (t, 3H, J= 7.2Hz), 1.26 (tq, 2H, J= 7.2), 1.41 (tt, 2H), 3.11 3.76 (s, 3H) (dt, 2H), 7.77 (brs, 1H) 10.53(s, 1H) MS(m/z):202 (M+), 159, 104, 72, 57 41, 30,155-i-butyl oxaluric-acid ethyl ester (compound 14)

The melting point : 82-83 degree-CIR(KBr):3270, 2940, 1700, 1675, 1522, 1224 690 cm-1 NMR(DMSO-d6): δ =0.84 (d, 6H, J= 6.0Hz), 1.25 (t, 3H, J= 7.0Hz) 1.72 () [tq, 1H] [J=6.0] Hz), and 2.96 (brt, 2H, J= 6.0Hz) and 4.22 (q and 2H --)

* NOTICES *

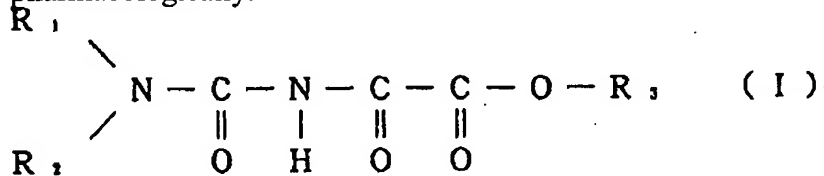
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

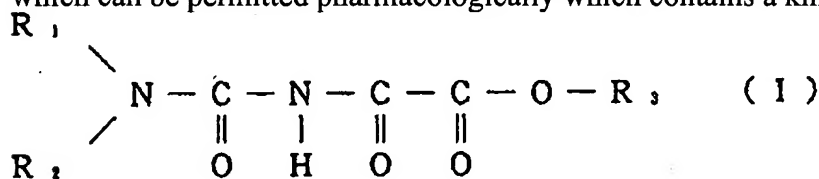
[Claim(s)]

[Claim 1] The oxaluric-acid derivative expressed with a general formula (I), and its salt which can be permitted pharmacologically.



(Forming heterocycle among a formula with that R₁ and R₂ are the same or the nitrogen atom with which it differs, and hydrogen, an alkyl group, and a cycloalkyl radical are expressed, or R₁ and R₂ combine these, R₃ expresses hydrogen or an alkyl group.) However, when R₁ expresses radicals other than methyl when R₂ and R₃ express hydrogen, and R₁ and R₂ express hydrogen, R₃ expresses radicals other than butyl.

[Claim 2] The blood sugar fall agent of the oxaluric-acid derivative expressed with a general formula (I), and its salt which can be permitted pharmacologically which contains a kind as an active principle at least.



(Forming heterocycle among a formula with that R₁ and R₂ are the same or the nitrogen atom with which it differs, and hydrogen, an alkyl group, and a cycloalkyl radical are expressed, or R₁ and R₂ combine these, R₃ expresses hydrogen or an alkyl group.)

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-60152

(24) (44)公告日 平成 6年(1994) 8月10日

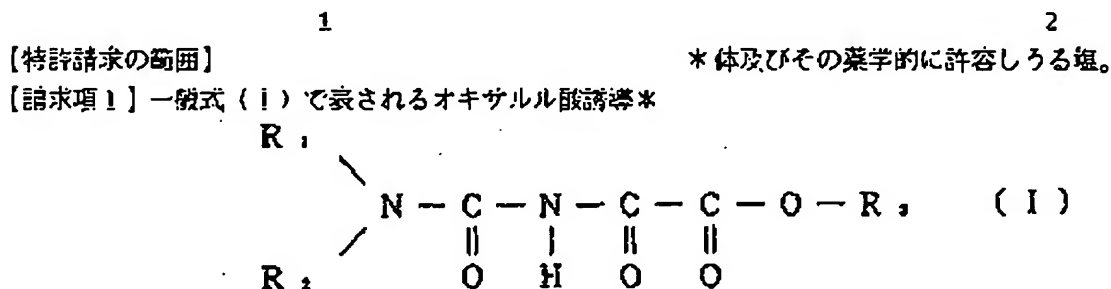
(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 275/50		7188-4H		
A 6 1 K 31/445	ADP			
C 0 7 D 295/20		Z		

発明の数 2 (全 9 頁)

(21)出願番号	特願昭60-24010	(71)出願人	999999999 日本臓器製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町 2丁目 1 番 2号
(22)出願日	昭和60年(1985) 2月 9日	(72)発明者	家永 和治 兵庫県加東郡社町本梨字川北山442番 1 日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所 内
(65)公開番号	特開昭61-183259	(72)発明者	中村 新 兵庫県加東郡社町本梨字川北山442番 1 日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所 内
(43)公開日	昭和61年(1986) 8月15日	(74)代理人	弁理士 村山 佐武郎 審査官 花田 吉秋

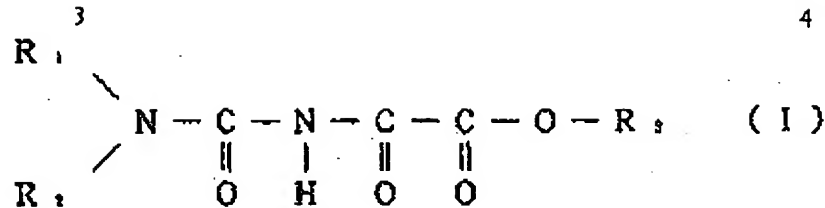
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規オキサリル酸誘導体及び該化合物を含有する血糖低下剤



(2)

特公平6-60152



(式中、 R_1 、 R_2 は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は R_1 及び R_2 がこれらを結合する窒素原子と共に環素環を形成し、 R_3 は水素又はアルキル基を表す。)

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は新規オキサリル酸誘導体及びその薬学的に許容しうる塩、並びに該化合物を有効成分として含有する血糖低下剤に関する。

(従来の技術)

現在、経口血糖低下剤としてはスルホニルウレア系及びピグアナイド系の薬剤が一般に用いられている。しかしながら、これらの薬剤はしばしば投与時において過度の低血糖や乳酸アシドーシス等の症状を来し、その副作用が問題となっている。

一方、糖尿病治療薬として著名なインシュリン製剤は、現在のところ静脈注射剤としてのみ使用可能なもので*

*あるから、その適用時における煩雑さ、不便さは患者にとって大きな負担となっている。

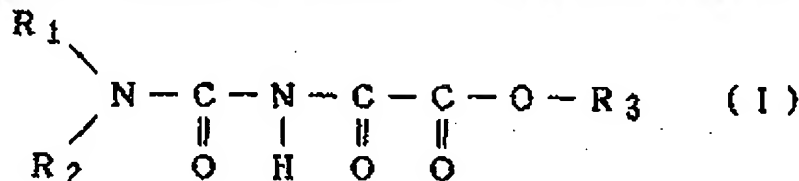
(発明が解決しようとする問題点)

本発明は、糖尿病及びそれに伴って起こる疾患の治療あるいは予防に有用で、且つ副作用が少なく安全性の高い経口可能な血糖低下作用を有する化合物を提供することを課題とする。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは前記の問題点を解決すべく、有効でより安全で且つ経口投与可能な血糖低下作用を有する化合物を探究するうち、本発明オキサリル酸誘導体及びその薬学的に許容しうる塩が優れた血糖低下作用、即ち、投与時に過度の血糖低下を起こさず、異常に上昇した血糖値を正常域に戻す作用を有し、安全性の高いものであることを見出し本発明を完成した。

本発明化合物は下記一般式(I)で表される新規オキサリル酸誘導体及びその薬学的に許容しうる塩である。



(式中、 R_1 、 R_2 は同一若しくは異なって水素、アルキル基、シクロアルキル基を表すか又は R_1 及び R_2 がこれらを結合する窒素原子と共に環素環を形成し、 R_3 は水素又はアルキル基を表す。但し、 R_2 、 R_3 は水素を表すとき、 R_1 はメチル以外の基を有し、且つ R_1 、 R_2 が水素を表すとき、 R_3 はブチル以外の基を表す。)

上記一般式(I)において R_1 、 R_2 はそれぞれ同一若しくは異なって水素、アルキル基、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ステアリル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基、又はシクロアルキル基、好ましくはシクロプロピ

チル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ステアリル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至20のアルキル基を表す。本発明化合物中特に好ましい化合物は以下の通りである。

5-メチルオキサリル酸アンモニウム塩

5-エチルオキサリル酸アンモニウム塩

5-n-ブチルオキサリル酸

5-i-ブチルオキサリル酸

5-t-ブチルオキサリル酸

5-n-ヘキシルオキサリル酸

5-(1,3-ジメチルブチル)オキサリル酸

5-n-デシルオキサリル酸

5-シクロペンチルオキサリル酸

(3)

特公平6-60152

5

5

5-シクロヘプチルオキサリル酸エチルエステル
N-(1-ピペリジルカルボニル)オキサム酸メチルエ
ステル

N-(1-ピペリジルカルボニル)オキサム酸エチルエ
ステル

5-メチルオキサリル酸n-ブチルエステル

5-メチルオキサリル酸i-ブチルエステル

5-メチルオキサリル酸n-オクチルエステル

5-n-ブチルオキサリル酸n-ブチルエステル

5-シクロヘキシルオキサリル酸i-プロピルエステル 10

5-シクロヘキシルオキサリル酸n-ブチルエステル

本発明オキサリル酸誘導体は、前記一般式(1)で表さ
れる化合物の薬学的に許容しうる塩を包含し、例えば、
無機塩としてナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、
カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属、その他ア
ルミニウム等の金属及びアンモニウムとの塩が挙げられ
る。又、有機アミンとの塩であってもよい。

更に、本発明オキサリル酸誘導体は、その金属錯化合物
の形であってもよく、例えば、亜鉛、鉄等との錯化合物
が挙げられる。

これらの塩は公知の方法により遊離の本発明オキサリル
酸誘導体より製造でき、或いは相互に変換することがで
きる。

又、本発明化合物において光学異性体が存在する場合に
は、本発明はそのd-体、d-体及びl-体のいずれ
も包含する。

次に、本発明化合物の製造方法の一例を述べる。

(1)反応を阻害しない適当な溶媒中、例えばテトラヒド
ロフラン中、オキサリルクロリドとN-モノアルキル尿
素を、氷冷下乃至室温で撹拌するか、或いは、反応を阻
害しない適当な溶媒中、例えばアミン、アルカリ金属ア
ルコキシド等の有機塩基の存在下、シュウ酸ジエチルと
N-モノアルキル尿素を、室温で又は適宜加熱しながら
撹拌することにより、N-アルキルイミダゾリジントリ
オンを得る。得られたN-アルキルイミダゾリジントリ
オンを適当な塩基性溶媒、例えばアンモニア水等に懸濁
し、室温で又は適宜加熱しながら撹拌することにより、
目的の本発明オキサリル酸誘導体を得ることができる。

尚、上記N-アルキルイミダゾリジントリオンは、非置
換イミダゾリジントリオンに、例えばヨウ化メチル等を
用いた、通常のN-アルキル化反応によっても合成でき
る。

ロフラン中、水又はアルコールとオキサリルクロリドを
氷冷化乃至室温で撹拌し、これにN-モノアルキル尿
素、N-モノシクロアルキル尿素又はN、N-ジアルキ
ル尿素(2つのアルキル基がこれらを結合する窒素原子
と共に複素環を形成していてもよい)を加え、氷冷化乃
至室温で更に撹拌することによって目的の本発明オキサ
リル酸誘導体を得ることができる。

得られた本発明化合物は、蒸留、クロマトグラフィー、
再結晶等の通常的手段により精製し、元素分析、融点、
IR、NMR、UV、マスペクトル(MS)等により
同定を行った。

(実施例)

以下に、実施例により本発明化合物の製造例を示す。

実施例1

6.6gのメチル尿素に200mlの無水テトラヒドロフランを
加え氷冷下撹拌した。この懸濁液に12.5gのオキサリル
クロリドを滴下して加え、氷冷下30分間撹拌を続けた。
反応溶液に酢酸エチル200ml、水70mlを加えて抽出し、
得られた水層をさらに130mlの酢酸エチルで抽出した。

20 これらの有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃
縮乾固し、この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンにより再
結晶化して無色針状晶の1-メチルイミダゾリジントリ
オン10.0gを得た。得られた1-メチルイミダゾリジント
リオンを1Nアンモニア中室温で1時間撹拌した。こ
れを濃縮乾固し、残渣を水-エタノールで再結晶して5
-メチルオキサリル酸アンモニウム塩(化合物1)の無
色プリズム晶7.7gを得た。

融点： 197-201°C

IR(KBr): 3240, 1698, 1626, 1428, 785cm⁻¹

30 NMR(DMSO-d₆): δ = 2.70(d, 3H, J = 5.4Hz),
7.23(brs, 4H), 8.04(brs, 1H), 9.50(brs, 1H)

MS(m/z)(SIMS): 147(M⁺+1)(free form)

同様に以下に以下の化合物を得た。

5-エチルオキサリル酸アンモニウム塩
(化合物2)

融点： 158-160°C

IR(KBr): 3320, 3230, 1700, 1680, 1635,
788 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆): δ = 1.05(t, 3H, J = 7.3Hz),
3.15(dq, 2H, J = 7.3Hz), 7.26(brs, 4H),
8.13(brs, 1H, J = 7.3Hz), 9.43(brs, 1H)

MS(m/z): 150(M⁺), 145, 115, 90, 72.

(4)

特公平6-60152

7

後、濃縮乾固し、この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンにより再結晶化して無色針状晶の1-n-ブチルイミダゾリジントリオン5.1gを得た。得られた1-n-ブチルイミダゾリジントリオンを0.1Nアンモニア水400mlに懸濁し、室温にて8時間攪拌し、さらに5mlの28%アンモニウム水を加え14時間攪拌した。アンモニア水を減圧下で溜去し、残渣をメタノールで溶かし、これに濃塩酸3mlを加え、減圧下で濃縮して析出する固形物を濾取し、充分に水洗してメタノール-水で再結晶して5-n-ブチルオキサリル酸(化合物3)の無色針状晶1.8gを得た。

融点: 166°C(分解)

IR(KBr): 3340, 3220, 2950, 2850, 2800-2100, 1710, 1650, 1540 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 0.87(t, 3H, J = 7.2Hz), 1.27(tq, 2H, J_1 = 7.2Hz, J_2 = 7.2Hz), 1.42(tt, 2H, J_1 = 7.2Hz, J_2 = 7.2Hz), 3.12(dt, 2H, J = 7.2Hz), 7.83(brs, 1H), 10.36(s, 1H)

MS(m/z): 188(M^+), 159, 145, 90, 72, 57, 44, 30

同様に以下化合物を得た。

5-i-ブチルオキサリル酸 (化合物4)

融点: 171.5°C(分解)

IR(KBr): 3360, 3280, 2950, 2860, 2800-2200, 1760, 1680, 1555 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 0.84(d, 6H, J = 6.8Hz), 1.72(m, 1H), 2.97(dd, 2H, J = 6.8Hz), 7.89(brs, 1H), 10.38(s, 1H)

MS(m/z): 188(M^+), 145, 133, 90, 72, 57, 44, 30

5-t-ブチルオキサリル酸 (化合物5)

融点: 159-162°C

IR(KBr): 3200, 2950, 1702, 1660, 1545 1175 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 1.28(s, 9H), 7.80(brs, 1H), 10.25(brs, 1H)

MS: M^+ : 188m/z: 173, 130, 90, 84, 58

5-n-ヘキシルオキサリル酸 (化合物6)

融点: 167°C(分解)

IR(KBr): 3360, 3280, 2950, 2920, 2850, 2800-2300, 1760, 1670, 1545 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 0.85(t, 3H, J = 6.8Hz),

8

1770, 1590, 1550 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 0.84(d, 3H, J = 6.8Hz), 0.85(d, 3H, J = 6.8Hz), 1.07(d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.21(m, 1H), 1.37(m, 1H), 1.57(m, 1H), 3.77(brs, 1H), 7.64(brs, 1H), 10.33(s, 1H)

MS(m/z): 216(M^+), 201, 159, 116, 90, 70, 44

5-n-デシルオキサリル酸 (化合物8)

融点: 160-161°C

IR(KBr): 3375, 3280, 2910, 2850, 2800-2200, 1760, 1675, 1540 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 0.84(t, 3H, J = 6.8Hz), 1.23(s, 14H), 1.42(m, 2H), 3.11(dt, 2H), 7.86(brs, 1H), 10.35(s, 1H)

MS(m/z): 272(M^+), 171, 156, 145, 133, 113, 99, 90, 84, 56, 44, 30

5-シクロペンチルオキサリル酸 (化合物9)

融点: 172.5°C(分解)

IR(KBr): 3375, 3280, 2950, 2860, 2800-2300, 1765, 1680, 1545 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 1.40(m, 2H), 1.50-1.64(m, 4H), 2.49(m, 2H), 3.95(m, 1H), 7.78(brs, 1H), 10.31(s, 1H)

MS(m/z): 200(M^+), 171, 154, 133, 128, 90, 84, 69, 59, 44, 41

5-シクロヘキシルオキサリル酸(化合物10)

融点: 173°C(分解)

IR(KBr): 3355, 3290, 2920, 2850, 2800-2300, 1765, 1675, 1540 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6): δ = 1.13-1.34(m, 5H), 1.51(m, 1H), 1.61(m, 2H), 1.77(m, 2H), 3.51(brs, 1H), 7.77(brs, 1H), 10.36(s, 1H)

MS(m/z): 214(M^+), 171, 133, 128, 98, 90, 82, 67, 56, 44, 41

実施例3.

200mlのテトラヒドロフランに7.4gのメチル尿素を懸濁させて、氷浴中で攪拌しながら、11mlのメチルオキサリルクロリドを30分で滴下した。滴下終了後、氷浴中で30分、室温で7時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後乾燥し、次いで酢酸エチルで再結晶して5-メチルオ

9

44, 30, 15

同様に以下化合物を得た。

5-メチルオキサリル酸エチルエステル
(化合物12)

融点: 149-150°C

IR (KBr): 3335, 3210, 3150, 2980, 2940,
1747, 1700, 1680, 1482, 680 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6): δ = 1.25(t, 3H, J = 7.2Hz),
2.68(d, 3H, J = 3.5Hz), 4.22(q, 2H, J = 7.2
Hz), 7.8(brs, 1H), 10.6(brs, 1H)MS (m/z): 174 (M^+), 145, 128, 101, 58,
44, 295-n-ブチルオキサリル酸メチルエステル
(化合物13)

融点: 83-85°C

IR (KBr): 3350, 3220, 3150, 2950, 2860,
1755, 1720, 1680, 1540 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6): δ = 0.86(t, 3H, J = 7.2Hz),
1.25(tq, 2H, J = 7.2), 1.41(tt, 2H), 3.11
(dt, 2H), 3.76(s, 3H), 7.77(brs, 1H),
10.53(s, 1H)MS (m/z): 202 (M^+), 159, 104, 72, 57,
41, 30, 155-i-ブチルオキサリル酸エチルエステル
(化合物14)

融点: 82-83°C

IR (KBr): 3270, 2940, 1700, 1675, 1522,
1224, 690 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6): δ = 0.84(d, 6H, J = 6.0Hz),
1.25(t, 3H, J = 7.0Hz), 1.72(tq, 1H, J = 6.0
Hz), 2.96(brt, 2H, J = 6.0Hz), 4.22(q, 2H,
J = 7.0Hz), 7.8(brs, 1H), 10.55(brs, 1H)MS (m/z): 216 (M^+), 187, 173, 161,
118, 72, 57, 415, 5-ジメチルオキサリル酸メチルエステル
(化合物15)

融点: 87-88°C

IR (KBr): 3240, 2950, 1740, 1708, 1682,
1214 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6): δ = 3.03(s, 6H), 3.93(s, 3H),
9.03(brs, 1H)MS (m/z): 174 (M^+), 156, 115, 72, 59, 44

(5)

特公平6-60152

10

MS (m/z): 188 (M^+), 170, 115, 88, 72,

56, 44, 29, 15

5-シクロヘキシルオキサリル酸エチルエステル
(化合物17)

融点: 74.5-75.5°C

IR (KBr): 3300, 2930, 2850, 1720, 1685 cm^{-1} NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1.17-1.95(m, 10H), 1.41
(t, 3H, J = 7.5Hz), 3.75(m, 1H), 4.40(q, 2H,
J = 7.5Hz), 7.91(d, 1H, J = 5.5Hz), 8.76
(s, 1H)

10

MS (m/z): 242 (M^+), 213, 199, 161

118, 98, 90, 83, 82, 67, 56, 41, 29

5-シクロヘブチルオキサリル酸エチルエステル
(化合物18)

融点: 64-65°C

IR (KBr): 3315, 3225, 3140, 2920, 2850,
1760, 1710, 1695 cm^{-1} NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1.41(t, 3H, J = 7.3Hz),
1.47-1.97(m, 12H), 3.93-3.98(m, 1H),
4.40(q, 2H, J = 7.3Hz), 7.99(d, 1H,
J = 7.0Hz), 8.85(s, 1H)

20

MS (m/z): 256 (M^+), 227, 199, 161

156, 118, 112, 97, 96, 90,

56, 55, 29

実施例4.

200mlのテトラヒドロフランに12.8gのN-カルバモイル
ルビペリジンを溶かし、氷浴中で攪拌しながら11mlのメ
チルオキサリルクロリドを30分で滴下し、滴下終了後氷
浴中で30分、室温で7時間攪拌した後、一晚室温にて放
置した。テトラヒドロフランを減圧下で溜去した後、水
を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で3回洗浄
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを減圧下
で溜去した残渣にエーテルを加えて結晶化させた。これ
を濾取し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶してN-(1-
ビペリジルカルボニル)オキサム酸メチルエステル
(化合物19) 12.9gを得た。

融点: 92-93°C

IR (KBr): 3210, 2940, 2860, 1730, 1700,
1670 cm^{-1}

40

NMR (DMSO- d_6): δ = 1.42-1.55(m, 6H), 3.35
(tt, 4H), 3.72(s, 3H), 10.92(s, 1H)MS (m/z): 214 (M^+), 155, 112, 84, 70

(6)

特公平6-60152

11

1.42-1.56(m, 6H), 3.36(tt, 4H), 4.18
(q, 2H, J=7.2Hz), 10.88(s, 1H)

MS (m/z): 228 (M⁺), 155, 112, 84, 70,
56, 41, 29

実施例5.

200mlのテトラヒドロフランに8.5mlのオキサリルクロライドを加え、氷浴中で攪拌しながら9.2mlのn-ブチルアルコールを30分で滴下し、1時間氷浴中で攪拌した。これに7.4gのメチル尿素をゆっくりと加えた後、室温で15時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を3回飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムを通過させた後酢酸エチルを留去し、これにエーテルを加えて不溶物を遠取り、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して5-メチルオキサリル酸n-ブチルエステル(化合物21) 11.2gを得た。

融点: 105-106°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2860, 1760, 1710,
1685, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ = 0.89(τ, 3H, J=7.6Hz),
1.34(τq, 2H, J₁=6.8Hz, J₂=7.6Hz), 1.62
(tt, 2H, J₁=6.8Hz, J₂=7.6Hz), 2.67(d, 3H,
J=4.4Hz), 4.18(t, 2H, J=6.8Hz), 7.80
(brs, 1H), 10.63(s, 1H)

MS (m/z): 202 (M⁺), 173, 128, 101, 74,
58, 41, 29

同様に以下化合物を得た。

5-メチルオキサリル酸i-ブチルエステル
(化合物22)

融点: 107-109°C

IR (KBr): 3350, 3220, 3140, 2950, 1750,
1730, 1590, 1555 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ = 0.90(d, 6H, J=6.8Hz),
1.95(m, 1H), 2.67(d, 3H, J=4.4Hz), 3.97
(d, 2H, J=6.8), 7.74(brs, 1H), 10.63(s,
1H)

MS (m/z): 202 (M⁺), 128, 101, 74, 58,
57, 41, 29

5-メチルオキサリル酸n-オクチルエステル
(化合物23)

融点: 102-103°C

IR (KBr): 3290, 2940, 2900, 1684, 1234 cm⁻¹

12

MS (m/z): 258 (M⁺), 157, 128, 100, 84,
71, 57, 41

5-メチルオキサリル酸n-ブチルエステル
(化合物24)

融点: 68-69°C

IR (KBr): 3352, 3130, 2950, 1746, 1706,
1675, 1245, 670 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ = 0.87(τ, 3H, J=7.0Hz),
0.89(τ, 3H, J=7.0Hz), 1.2-1.5(m, 6H),
1.62(tt, 2H, J₁=7.0Hz, J₂=7.0Hz), 3.11
(m, 2H), 4.18(t, 2H, J=7.0Hz), 7.7(brs,
1H), 10.53(brs, 1H)

MS (m/z): 244 (M⁺), 201, 159, 90, 72,
57, 41

5-シクロヘキシルオキサリル酸i-プロピルエステル
(化合物25)

融点: 57-58.5°C

IR (KBr): 3300, 3250, 3150, 2930, 2850,
1755, 1710 cm⁻¹

20 NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1.20-1.95(m, 10H),
1.38(d, 6H, J=6.5Hz), 3.77(m, 1H), 5.19
(m, 1H), 7.96(d, 1H, J=6.7Hz), 8.82(s, 1H)

MS (m/z): 256 (M⁺), 213, 175, 133, 98,
90, 83, 67, 56, 43, 41

5-シクロヘキシルオキサリル酸n-ブチルエステル
(化合物26)

融点: 68-70°C

IR (KBr): 3300, 2950, 2850, 1710, 1685 cm⁻¹

30 NMR (CDCl₃, TMS): δ = 0.96(τ, 3H, J=7.4Hz),
1.19-1.96(m, 14H), 3.75(m, 1H), 4.43(t, 2H, J=
6.6Hz), 7.93(d, 1H, J=7.0Hz),
8.80(s, 1H)

MS (m/z): 270 (M⁺), 227, 213, 189,
146, 98, 90, 83, 67, 56, 41

本発明化合物は前述の各々の製造方法によって製造されるものであり、前記実施例によってその製法が限定されるものではない。

(作用)

次に、本発明化合物の薬理作用について述べる。

40 (1)急性毒性

20時間絶食させた一群4乃至6匹のd d Y系雄性マウス(体重19g前後)を用いて、0.5%CMC-Na水溶液

13

(7)

特公平6-60152

14

第 1 表

被検薬	L D ₅₀ (mg / kg)
化合物 2	3 0 0 0 - 4 0 0 0
化合物 1 3	1 0 0 0 - 2 0 0 0
化合物 2 1	> 4 0 0 0

(2)血糖低下作用

体重200g前後のウイスター系雄性ラットを一群7匹として用いた。ラットは20時間絶食後被検薬の血糖低下作用をドゥリンらの方法【Dulín, W. L. et al., Proc. Soc. Exp. Med., 107, 245 (1961)】を改変して測定した。即ち、ラットの絶食による血糖値の低下を防ぐためラット背部皮膚に20%ブドウ糖水溶液0.5ml/100gを皮下投与し、その*

*直後に被検薬を経口投与した。2時間後ペントバルビタール麻酔下で開腹し、腹部大静脈より採血した。得られた血液を30分間放置して完全に凝固させた後遠心分離して血清を採取した。得られた血清を用いてムタローゼGOD法により血糖値を測定した。

結果の一例を第2表に示す。

第 2 表

被検薬	投与量 (mg/kg)	血糖値 (mg/dl)	低下率 (%)
コントロール		139 ± 3	—
化合物 1	100	104 ± 7	25.2
化合物 2	100	102 ± 4	26.6
化合物 3	100	103 ± 5	26.0
化合物 1 2	100	81 ± 5	41.7
化合物 1 3	100	88 ± 3	36.7
化合物 1 4	100	93 ± 2	33.1
化合物 2 1	100	101 ± 6	27.3
化合物 2 2	100	115 ± 4	17.3
化合物 2 3	100	122 ± 2	12.2
トルブタミド	100	50 ± 1	64.0

(8)

特公平6-60152

15

イシヨデンブ、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせる錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とするか、又、軟膏基剤、例えばワセリン、パラフィン、プラスチック、単軟膏、単鉛軟膏、親水軟膏、親水ワセリン、親水プラスチック等と組み合わせる軟膏とすることができる。

さらに本発明化合物は、各種基剤、例えば乳剤性基剤又は水溶性基剤と混和して坐剤を製造することができる。注射剤としては水性溶剤又は非水性溶剤、例えば植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の溶液、懸濁液若しくは乳化液とすることができる。この場合必要に応じ溶解補助剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、保存剤等の通常用いられる添加剤を加えてもよい。

吸入剤、エアゾール剤として使用するには、本発明化合物を液体又は微小粉体の形で、気体又は液体噴射剤と共に*

16

＊に、且つ所望により湿潤剤又は分散剤のような通常の結晶と共にエアゾール容器内に充填する。本発明化合物は、ネブライザー又はアトマイザーのような非加圧型の剤形にしてもよい。

パップ剤としては、ハッカ油、濃グリセリン、カオリン等と混合して製造することができる。

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の結果を得るには、一般に成人に対して1日に本発明化合物を1乃至1000mg、好ましくは5乃至600mg経口投与することができる。又、本発明化合物を適量含有する単位製剤を一日1乃至数単位投与することができる。

非経口投与（例えば注射剤）の場合、一日投与量は、前記投与量の3乃至10分の1の用量レベルのものが好ましい。

以下に本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物の処方例を示す。

処方例 1. (錠剤)

成 分	1 錠 当 り (mg)
本発明化合物	100
乳 糖	130
トウモロコシデンプン	40
ステアリン酸マグネシウム	10
計	280 mg

処方例 2. (カプセル剤)

成 分	1 カプセル 当 り (mg)
本発明化合物	50
乳 糖	250
計	300 mg

(9)

特公平6-60152

17

18

処方例 3. (注射剤)

成 分	1 アンプル 当り (mg)
本発明化合物	1 0
塩化ナトリウム	適量
注射用蒸溜水	適量
全量 1 ml	

処方例 4. (軟膏剤)

成 分	重量 (g)
本発明化合物	1
乳化ワックス	3 0
白色ワセリン	5 0
流動パラフィン	2 0
計 1 0 1 g	

処方例 5. (坐剤)

成 分	1 単位 当り (mg)
本発明化合物	2 0
カカオ脂	1 9 8 0
計 2 0 0 0 mg	

(発明の効果)

前記薬理試験の結果より明らかなように、本発明化合物は優れた血糖低下作用を示す。即ち、大量に投与した場合においても、他の薬剤の如く血糖値を過度に低下させることなく、常に正常域に維持する優れた特徴を有し、異常な高血糖状態を改善する薬剤として極めて有用性の高いものである。又、本発明化合物は安全性が高いた *

*め、長期連続投与が可能で、しかも経口剤として投与可能なので、糖尿病の治療は勿論のことそれに伴って引き起こされる各種の疾患、例えば糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性細小血管症等の血管障害等の治療あるいは予防に極めて有用な薬剤である。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.